

# 40 Pólipos y poliposis colorrectales

Leticia Moreira, Antoni Castells, Sergi Castelvi  
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona

## Pólipos colorrectales

Se denomina pólipo a todo tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. La definición obedece, por tanto, a una descripción macroscópica, con independencia de las características histológicas de la lesión. Según la superficie de fijación a la pared intestinal, los pólipos pueden ser pediculados o sesiles (figura 1). En relación con el número de lesiones pueden ser únicos o múltiples; cuando el número de pólipos es muy elevado se habla de poliposis intestinal (véase más adelante).

Los pólipos colorrectales se clasifican según sus características histológicas en adenomatosos (60-70%), hiperplásicos o serrados (10-30%) y una miscelánea (10-20%) que incluye pólipos inflamatorios, juveniles, hamartomatosos y otras lesiones no mucosas<sup>1</sup>.

## Etiopatogenia

Diversos estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado de manera inequívoca que el adenoma del colon constituye una lesión premaligna. Además, se han podido establecer las alteraciones genéticas que participan en la secuencia adenoma-carcinoma (véase Cáncer colorrectal). La probabilidad de transformación carcinomatosa aumenta en relación con el tamaño de la lesión, la proporción del componente vellosos y la edad (figura 2).

## Anatomía patológica

### PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Los pólipos adenomatosos o adenomas constituyen una proliferación no invasiva de células epiteliales. El 85% son adenomas tubulares (menos de un 20% de componente vellosos), el 10% son tubulovellosos y el 5% son vellosos (más de un 80% de componente vellosos). En función de las anormalidades citológicas y estructurales pueden ser de bajo o alto gra-

### OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 1. Establecer las estrategias de cribado y vigilancia en pacientes con pólipos y poliposis colorrectales.
- 2. Identificar los factores de riesgo asociados a la transformación carcinomatosa.

### REFERENCIAS CLAVE

1. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona, Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano, 2009.
2. Andreu M, Ferrández A. Pólipos colorrectales y poliposis intestinal. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona, Doyma, 2011:345-358.

do de displasia. Esta última situación no es distinta del carcinoma *in situ* (pTis de la clasificación TNM), en el cual los focos neoplásicos no superan la capa *muscularis mucosae* y, por tanto, posee una nula capacidad de diseminación (figura 3). Es importante diferenciar esta entidad del pólipo maligno (pT1), el cual representa un adenoma con áreas de transformación carcinomatosa que se extienden a la capa submucosa y, en consecuencia, constituye un carcinoma invasivo precoz, con capacidad de diseminación.

### PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS O SERRADOS

Los pólipos hiperplásicos constituyen el 10-30% de todos los pólipos del colon, lo que los convierte



Figura 1. Los pólipos pueden ser pediculados o sesiles, según la superficie de fijación a la pared intestinal. La figura muestra ejemplos de pólipos pediculados (arriba) y sesiles (abajo)

en los pólipos no neoplásicos más frecuentes. Son más prevalentes en personas de edad avanzada y suelen localizarse en la parte distal del colon y en el recto. En general, los pólipos son pequeños, habitualmente inferiores a 5 mm. Sin embargo, su aspecto macroscópico es indistinguible del de los adenomas<sup>1</sup>. Tradicionalmente se ha considerado que los pólipos hiperplásicos no tienen potencial de malignización, sin embargo, estudios recientes han demostrado que algunos subtipos de los llamados pólipos hiperplásicos (actualmente de-

nominados pólipos serrados) pueden progresar a cáncer colorrectal. Los pólipos serrados comprenden un grupo heterogéneo de lesiones con una característica común: la presencia de una arquitectura en “dientes de sierra” en el epitelio de la cripta, con o sin la presencia de displasia citológica<sup>2</sup>. Existen cuatro tipos de pólipos serrados: 1) pólipos hiperplásicos, 2) adenomas serrados sesiles, 3) adenoma serrados tradicionales y 4) adenomas mixtos. Los pólipos serrados que no tienen displasia son los pólipos hiperplásicos y los adenomas

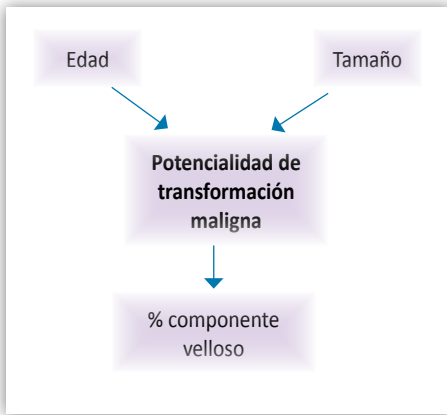


Figura 2. Factores que influyen en la transformación maligna de un pólipo adenomatoso.

serrados sesiles, mientras que los pólipos serrados que característicamente presentan displasia citológica incluyen a los adenomas serrados tradicionales y a los adenomas mixtos. El adenoma serrado sésil se considera la lesión precursora de cáncer colorrectal a través de la llamada vía serrada de carcinogénesis<sup>3</sup>. La prevalencia de pólipos serrados es alta a expensas de los pólipos hiperplásicos distales (25,7%), descendiendo hasta 7,9% al considerar sólo los situados en colon derecho y a 1,4-2,3% si se trata de pólipos serrados mayores a 1 cm<sup>4,5</sup>. El riesgo de malignización está condicionado por las características histológicas, el número de pólipos, el tamaño mayor a 1 cm y la localización proximal,

siendo estas últimas dos variables, las de mayor importancia.

### PÓLIPOS INFLAMATORIOS

Se forman como consecuencia del proceso regenerativo de un foco inflamatorio, por lo que carecen de potencial de degeneración neoplásica. Pueden alcanzar un tamaño notable y se encuentran en la enfermedad inflamatoria intestinal, la esquistosomiasis crónica, la colitis amebiana o la disentería bacilar, entre otras.

### PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS

Son consecuencia de la proliferación de células maduras de la mucosa. Se presentan principalmente en el contexto de dos entidades clínicas: la poliposis juvenil y el síndrome de Peutz-Jeghers.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de pólipos son detectados en el transcurso de exploraciones endoscópicas indicadas por motivos diversos y corresponden a pólipos hiperplásicos o adenomas tubulares de pequeño tamaño, los cuales no tienen traducción clínica. En los casos sintomáticos, la presencia de anemia por pérdidas crónicas en heces y la rectorragia constituyen las manifestaciones más frecuentes. Los adenomas localizados en el recto suelen manifestarse con tenesmo y emisión rectal de sangre y moco. En ocasiones, los adenomas vellosos en esta localización liberan cantidades elevadas de moco rico en potasio que pueden conducir a hipopotasemia y alcalosis metabólica.

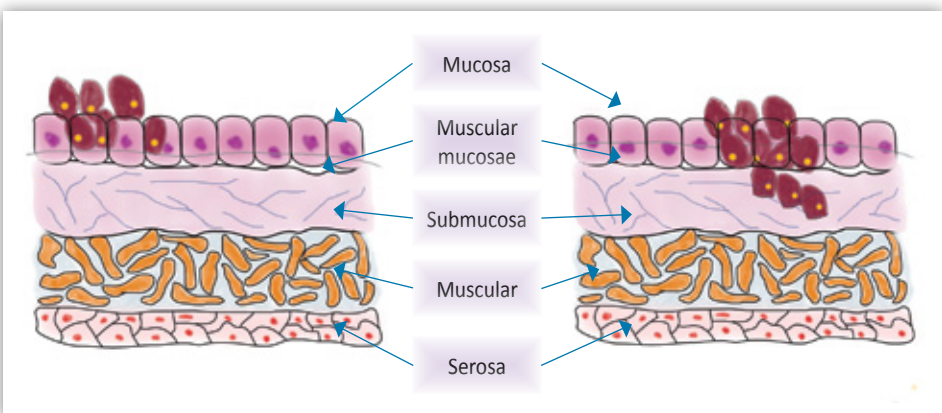


Figura 3. Diferencias entre carcinoma *in situ* y carcinoma "invasivo"

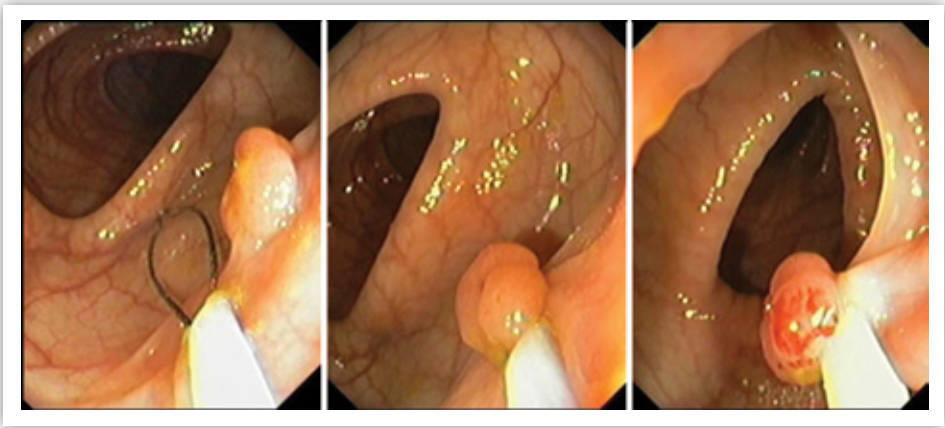


Figura 4. Imagen de un pólipo sésil. Procedimiento de la polipectomía con el asa de diatermia.

### Diagnóstico

El método diagnóstico de elección es la colonoscopia, ya que no sólo consigue determinar el número, tamaño y localización de los pólipos, sino que además permite la obtención de biopsias para su evaluación histológica y realizar su exéresis. Sin embargo, a pesar de ser la mejor técnica disponible, hasta un 15% de las lesiones de tamaño inferior a 1 cm pueden pasar desapercibidas. La colonoscopia virtual es una técnica de reciente introducción que posee un rendimiento diagnóstico similar a la colonoscopia para las lesiones superiores a 8 mm. El uso de nuevas técnicas endoscópicas como la cromoendoscopia, NBI (de alta resolución) no está aún protocolizado y debe considerarse de forma individualizada (por ejemplo, para la delimitación de pólipos planos).

### Tratamiento

El tratamiento de elección de los adenomas colorrectales es la polipectomía endoscópica (figura 4). Mediante este procedimiento, que puede realizarse con asa o pinzas cauterizantes, es posible efectuar la exéresis completa de más del 90% de las lesiones. En un porcentaje reducido de casos, el tratamiento de los adenomas colorrectales incluye la resección quirúrgica, ya sea convencional o por vía laparoscópica. En la mayoría de ocasiones, ello se debe a la existencia de pólipos sesiles o planos, con una base de implantación amplia.

En los casos en los que ha sido posible efectuar la polipectomía endoscópica y el análisis histológico revela la presencia de focos de displasia de alto

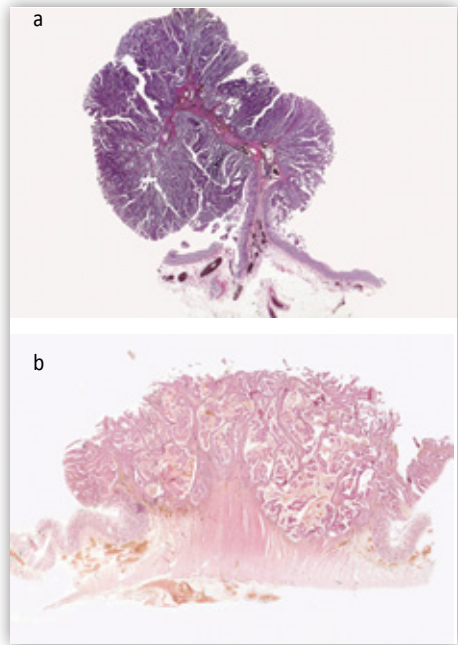


Figura 5. Imágenes histológicas de pólipos adenomatosos (a). Pólipo pediculado revestido de mucosa normal. En la parte cefálica se aprecia proliferación adenomatosa de seudoglandulas tubulares que no invaden el tallo (b). Pólipo malignizado que en el margen lateral superficial conserva un área de adenoma residual y en el centro infiltra la mucosa y muscular propia. Cortesía del Dr. Ortego.

grado o carcinoma *in situ* (pTis), la resección endoscópica debe considerarse suficiente. Sin embargo, cuando el estudio anatomopatológico demuestra la existencia de un carcinoma invasivo (afectación de

la submucosa), habitualmente debe procederse a una colectomía segmentaria, ya que hasta un 10% de estos pacientes presentan extensión de la enfermedad más allá de los márgenes de resección o en ganglios locorreccionales (figura 5). No obstante, si coexisten varios factores de buen pronóstico (margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de afectación vascular o linfática) el tratamiento endoscópico puede ser suficiente<sup>6</sup>.

### Vigilancia postpolipectomía

Los pacientes que han desarrollado un adenoma en el colon tienen una mayor probabilidad de presentar otros pólipos durante el seguimiento. Ello sucede con mayor frecuencia cuando la lesión inicial es múltiple, mayor de 1 cm o con componente vellosa<sup>7</sup>. Por ello, una vez comprobada la extirpación de todas las lesiones, los pacientes deben ser incluidos en programas de vigilancia endoscópica. La periodicidad de las exploraciones dependerá de las características y número de pólipos, la edad de presentación y la existencia de antecedentes familiares de adenoma o cáncer colorrectal<sup>8</sup>. Brevemente, pueden establecerse las siguientes recomendaciones:

- ▶ En los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma invasivo tratado mediante polipectomía endoscópica y que cumple todos los criterios de buen pronóstico mencionados debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias en un periodo de 3 meses con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- ▶ Así mismo, en pacientes con adenomas sesiles de más de 2 cm reseccionados de forma fragmentada, se recomienda una nueva colonoscopia en un periodo de 3-6 meses para confirmar la resección completa.
- ▶ En los pacientes con más de 10 adenomas se debería realizar una colonoscopia en menos de 3 años y valorar la posibilidad de un síndrome polipósico.
- ▶ En los pacientes que presentan adenomas múltiples (3-10) o un adenoma avanzado (> 10 mm, con componente vellosa o displasia de alto grado), el intervalo desde la exploración basal hasta la primera colonoscopia de seguimiento debería ser de 3 años.
- ▶ En los pacientes con 1 ó 2 adenomas tubulares de pequeño tamaño (menor de 10 mm) y dis-

**TABLA 1. Clasificación de los síndromes de poliposis intestinal**

▶ Hereditarios
• Adenomatosos
– Poliposis adenomatosa familiar
– Poliposis adenomatosa familiar atenuada
– Poliposis asociada al gen <i>MYH</i>
– Síndrome de Gardner
– Síndrome de Turcot
• Hamartomatosos
– Síndrome de Peutz-Jeghers
– Poliposis juvenil
– Neurofibromatosis
– Síndrome de Cowden
– Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley
▶ No hereditarios
• Síndrome de Cronkhite-Canada
• Poliposis serrada

plasia de bajo grado, este intervalo puede ser de 5 ó 10 años.

- ▶ En pacientes con pólipos hiperplásicos rectales de pequeño tamaño se recomienda la siguiente colonoscopia a los 10 años.

La frecuencia de sucesivas exploraciones dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa<sup>8</sup>.

### Pólipos colorrectales

Las poliposis intestinales pueden clasificarse en dos grandes categorías en función de que sean o no hereditarias<sup>9</sup>. A su vez, las primeras pueden subdividirse según la estirpe histológica de los pólipos (tabla 1).

#### Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La PAF es el síndrome polipósico más frecuente, con una incidencia de 1 caso por cada 20.000 habitantes. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (mayor de 100) a lo largo de todo el intestino grueso (figura 6). El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasionan sintomatología hasta los 30-35 años de edad. Se trata de una enfermedad con un alto potencial de malignidad.





Figura 6. Pieza de resección de una poliposis adenomatosa familiar. Obsérvese la proliferación de cientos de pólipos que emergen de la mucosa

nización, de manera que si no se efectúa tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollarán un carcinoma colorrectal antes de los 40 años de edad<sup>9</sup>. Así mismo, presentan también un riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas.

### ETIOPATOGENIA

La presencia de una mutación germinal en el gen APC *-adenomatous polyposis coli-*, localizado en el cromosoma 5q, es responsable de la mayoría de los casos de PAF. La existencia de mutaciones germinales en este gen permite el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado familiar de la misma. La localización de la mutación determina el espectro clínico de la enfermedad. En este sentido, se ha descrito una variante denominada poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) que se caracteriza por un inicio más tardío y un menor número de pólipos localizados de manera preferente en el colon derecho, y cuya alteración molecular consiste en la presencia de mutaciones en el extremo 5' del gen APC. En estos casos, el desarrollo de cáncer colorrectal no suele producirse hasta la quinta década de la vida y desde un punto de vista fenotípico a menudo se plantea el diagnóstico diferencial con otras formas familiares de cáncer colorrectal, como el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis. En general, se encuentra una mutación en el gen APC en el 85% de las familias con PAF clásica y tan sólo en el 20-30% de los casos de PAFA. Recientemente se ha implicado al gen MUTYH como el segundo responsable de esta enfermedad. Las mutaciones en este gen explican 10-20% de los casos de PAF clásica y 30% de los casos de PAFA (ver apartado siguiente de Poliposis asociada al gen MYH).

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Como su nombre indica, los pólipos son de estirpe adenomatosa, pudiendo coexistir en el intestino las tres variedades (tubulares, túbulo-velosos y vellosos). En general, son pólipos de pequeño tamaño (inferiores a 5 mm) que cubren difusamente la mucosa del colon.

La mayoría de los pacientes presentan lesiones gastroduodenales asociadas. Mientras que los pólipos gástricos suelen ser no neoplásicos (hiperplasia glandular fúndica), los pólipos duodenales son de naturaleza adenomatosa, se localizan preferentemente en la región periampular y su incidencia aumenta con la edad. Los pólipos duodenales se pueden clasificar en 4 estadios de acuerdo a la clasificación de Spiegelman, tomando en cuenta sus características endoscópicas e histológicas, siendo el estadio IV el que tiene mayor riesgo de cáncer (tabla 2).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas. Los síntomas más frecuentes son rectorragia o hematoquecia, dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, las manifestaciones de esta enfermedad no se hallan limitadas al colon y recto, sino que pueden ser debidas a la existencia de pólipos gastroduodenales o a la presencia de tumores de partes blandas (desmoides, fibromas), quistes dentarios, y osteomas en maxilares, cráneo y huesos largos (figura 7). La asociación con estas manifestaciones extracolónicas se denomina síndrome de Gardner, y constituye una variante de la poliposis adenomatosa familiar. Es frecuente observar hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina<sup>1</sup>.

### DIAGNÓSTICO

El hallazgo de una mucosa colónica tapizada de múltiples pólipos de diversos tamaños es casi patognomónico de la PAF. No obstante, es necesario comprobar su naturaleza adenomatosa mediante estudio histológico. El diagnóstico de PAFA debe sospecharse cuando un individuo presenta 10 o más adenomas en una o en sucesivas colonoscopias.

Dada la posible existencia de manifestaciones extraintestinales, una vez establecido el diagnóstico de PAF es necesario realizar una fibrogastroscoopia, un examen del fondo de ojo y una ortopantomografía. Posteriormente se recomienda realizar una

TABLA 2. Clasificación de Spiegelman de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar.

	1	2	3
Número	1-4	5-20	>20
Tamaño (mm)	1-4	5-10	>10
Histología	Tubular	Túbulo-veloso	Velloso
Displasia	Bajo grado	Moderada	Alto grado

Estadio I: 4 puntos; Estadio II: 5-6 puntos; Estadio III: 7-8 puntos; Estadio IV: 9-12 puntos.

endoscopia gastroduodenal con visión lateral cada 4-5 años a partir de los 25-30 años.

La identificación del gen APC como responsable de esta enfermedad ha permitido desarrollar técnicas moleculares para el diagnóstico presintomático de la misma. Si no se encuentra mutación en el gen APC se procede a analizar el gen MUTYH. En el caso de PAFA, especialmente si el patrón de herencia es recesivo, se recomienda iniciar el estudio genético por el gen MUTYH y en caso negativo continuar con el gen APC. Una vez identificada la mutación, se recomienda realizar el test genético en el resto de miembros de la familia, indicándose a partir de los 10-12 años, previo al desarrollo de los síntomas.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la PAF es siempre quirúrgico y debe realizarse sin demora en los pacientes que han sobrepasado los 25 años de edad. La elección de la técnica quirúrgica (colectomía con anastomosis ileorrectal, o proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal) dependerá de la edad de diagnóstico de la enfermedad, del fenotipo de la misma y de la historia familiar, así como del propio paciente tras recibir una información exhaustiva de los beneficios y riesgos de cada una de ellas. Tras la cirugía, se recomienda realizar un seguimiento endoscópico con una periodicidad de 6-12 meses para aquellos pacientes con remanente rectal y de 3 años para aquellos con reservorio ileal<sup>6</sup>. En la PAFA en ocasiones el tratamiento puede ser endoscópico y sólo si éste no es posible se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico similar a la PAF clásica.

Existen evidencias consistentes de la regresión de los adenomas mediante un tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos (sulindaco y celecoxib, entre otros)<sup>10,11</sup>. Sin embargo, es importante señalar que los pólipos reaparecen al interrumpir el tratamiento y que la administración de este fármaco no elimina el riesgo de transformación neoplásica. Además estos fármacos se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal. Por este motivo, su administración únicamente está aceptada como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales y nunca como alternativa a la misma. En el momento actual, no está justificada su administración en pacientes con adenomas duodenales, en la prevención primaria en pacientes portadores de mutaciones en el gen APC, ni en la prevención de la recurrencia tras el tratamiento quirúrgico<sup>6</sup>.

### Poliposis asociada al gen MYH

La poliposis asociada al gen MYH (PAM) es una entidad de herencia autosómica recesiva debida a la presencia de mutaciones germinales bialélicas en el gen MUTYH (previamente conocido como MYH), localizado en el brazo corto del cromosoma 1. Las características clínicas suelen ser similares a la PAF atenuada, es decir, los pacientes presentan habitualmente entre 10 y 100 adenomas, y las manifestaciones extracolónicas son muy poco frecuentes. Es posible identificar una mutación bialélica en el 30% de los casos de poliposis atenuada sin mutación en el gen APC y en alrededor del 10% de los casos de poliposis clásica sin mutación en el gen APC, sobre todo en aquellos casos en los que existe un patrón de herencia recesivo<sup>12</sup>. Además, existe hasta un 30% de casos de cáncer colorrectal en el contexto de la mutación de MUTYH sin poli-

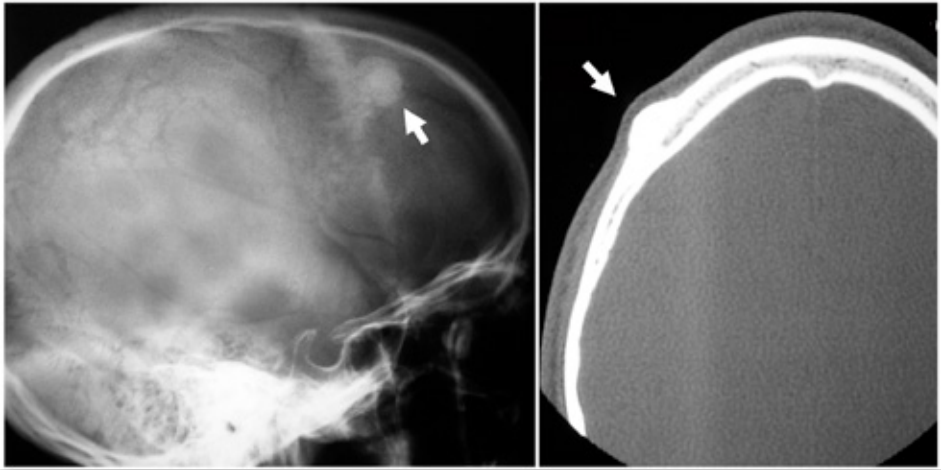


Figura 7. Imagen radiológica de un osteoma craneal en un síndrome de Gardner.

posis asociada. Así, en los pacientes con un fenotipo de PAFA, la estrategia diagnóstica en el estudio genético depende de la historia familiar; si presenta un patrón familiar dominante, se debe empezar con el estudio de APC y si éste es negativo, continuar con el gen MYH. Por el contrario, si el patrón familiar es recesivo, el estudio debe empezarse por MYH y continuar con APC en caso de no encontrar mutación.

Dado que los pólipos comienzan a desarrollarse a partir de la segunda o tercera década de la vida, se aconseja realizar una primera colonoscopia a los 20-25 años y continuar cada 1-2 años, asociando una endoscopia gastroduodenal cada 4-5 años. Los individuos con mutación en un solo alelo del gen no parecen presentar un riesgo incrementado de cáncer colorrectal. El tratamiento depende del número de pólipos, reservándose el abordaje quirúrgico (colectomía total con anastomosis ileorrectal o proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal si el recto está afectado) cuando no es posible un control endoscópico.

### Síndrome de Turcot

Esta enfermedad hereditaria autosómica dominante fue inicialmente descrita como una asociación de PAF y tumores del sistema nervioso central. Sin embargo, recientemente, se ha descrito la presencia de mutaciones germinales tanto en el gen APC como en genes responsables de la reparación del ADN, por lo que estos tumores también pueden considerarse dentro del espectro de neoplasias asociadas al cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis<sup>13</sup>. El número de adenomas suele

ser menor que en los casos de poliposis adenomatosa familiar y el tratamiento es el mismo que para esta enfermedad. No hay guías que establezcan la frecuencia ni la forma de realizar el cribado de tumores cerebrales en estos pacientes.

### Síndrome de Peutz-Jeghers

Es un síndrome autonómico dominante causado por la mutación germinal en el gen *STK11* (también conocido como *LKB1*) y la incidencia se estima entre 1 en 50.000 y 1 en 200.000 nacidos vivos. Consiste en la asociación de pólipos gastrointestinales múltiples de tipo hamartomatoso con pigmentación melánica de la mucosa bucal, labios, manos, pies y región perianal (figura 8).

Las lesiones polipoideas son de diferentes tamaños y se hallan difusamente distribuidos por todo el tracto digestivo, con predominio en el intestino delgado (60-90%) y colon (50-64%). Histológicamente se caracterizan por poseer un eje conectivo fino y muy ramificado que contiene músculo liso y les confiere un aspecto arborescente. Las pigmentaciones melánicas características no tienen potencial de malignización y se hallan presentes en las mucosas desde el nacimiento, mientras que las de la piel acostumbran a aparecer durante la pubertad. Las lesiones de la piel pueden involucrar con el tiempo, pero las de la mucosa suelen persistir.

El síntoma predominante es el dolor abdominal recidivante de tipo cólico debido a episodios intermitentes de invaginación intestinal. El tratamiento es la polipectomía endoscópica. Dada la distribución difusa de la poliposis, no está indicado el



tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en ocasiones es necesario efectuar una resección intestinal segmentaria debido a complicaciones asociadas a los pólipos, como sangrado crónico con anemia secundaria, invaginación y obstrucción intestinal.

En el síndrome de Peutz-Jeghers, existe una incidencia superior de cáncer en relación al observado en población general. De hecho, diferentes estudios han descrito un riesgo global de cáncer a lo largo de la vida de hasta el 93%, siendo los más frecuentes los cánceres de mama y colon, seguidos de páncreas, estómago, ovario y testículos<sup>15</sup>.

Se aconseja iniciar el cribado en la infancia, enfocándose en la identificación de rasgos fenotípicos característicos, como la hiperpigmentación melánica. Se recomienda realizar una primera exploración gastrointestinal a los 8 años de edad, por medio de una endoscopia gastroduodenal, así como una cápsula endoscópica o un tránsito baritado. A partir de los 18 años de edad se aconseja la realización de colonoscopia, gastroduodenoscopia y tránsito baritado o cápsula endoscópica cada 2-3 años, así como examen ginecológico anual. A partir de los 25 años de edad se recomienda añadir la realización de una mamografía o resonancia magnética anual. Hasta el momento no existe evidencia que apoye medidas de cribado de cáncer de páncreas.

### Poliposis juvenil

Es una enfermedad con herencia autonómica dominante con penetrancia variable, con una incidencia de 1 en 100.000 nacimientos. En su patogenia se han visto implicados diversos genes, entre los que destacan SMAD4 y BMPR1, y en menor grado ENG y PTEN. Suele diagnosticarse durante la infancia y se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. En general, los pólipos presentan un tamaño superior a 2 cm y se distinguen por contener glándulas con dilatación quística y un infiltrado inflamatorio en la lámina propia. A pesar de que estas lesiones no poseen un potencial intrínseco de malignización, en un elevado porcentaje de casos (10-60%) se asocian a neoplasias gastrointestinales. El tratamiento consiste en la polipectomía endoscópica, debido a su tendencia a la hemorragia y a la obstrucción. La resección quirúrgica está indicada en casos de pólipos múltiples o cuando existe hemorragia grave, obstrucción intestinal o invaginación<sup>16</sup>.

Como medidas de cribado para los familiares se recomienda la realización de una colonoscopia a partir de los 15-18 años cada 1-2 años, asociándose



Figura 8. Pigmentación melánica peribucal en una paciente con síndrome de Peutz-Jeghers. Cortesía de la doctora Yolanda Gilaberte, (hospital San Jorge, Huesca)

una endoscopia gastroduodenal y un tránsito baritado o cápsula endoscópica a partir de los 25 años.

### Poliposis hamartomatosas asociada al gen PTEN

Término que incluye un conjunto heterogéneo de síndromes con mutación germinal en el gen PTEN, abarcando el síndrome de Cowden y el síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley.

#### SÍNDROME DE COWDEN

Es una entidad muy poco frecuente, con una incidencia estimada de 1 en 300.000 habitantes, con herencia autosómica dominante, con penetrancia variable. Dentro de las manifestaciones clínicas, el 90% de los pacientes presentan unas lesiones cutáneas características, los triquilemomas faciales, la queratosis acra y los fibromas orales. A nivel gastrointestinal presentan múltiples pólipos hamartomatosos, sin mayor riesgo de cáncer colorrectal, pero sí de cáncer de tiroides, endometrio y principalmente de mama. También pueden presentar alteraciones craneales en forma de macrocefalia o dolicocefalia. El 80% de los casos presentan una mutación en el gen PTEN.

#### SÍNDROME DE BANNAYAN-RUVALCABA-RILEY

Es una entidad muy rara, de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos localizados en tracto gastrointestinal, retraso mental, macrocefalia, lipomas y máculas pigmentadas en el pene. El 60% de los casos presentan una mutación en el gen PTEN<sup>17</sup>.

### Poliposis serrada

Es una entidad de reciente descripción (conocida también como poliposis hiperplásica) caracterizada por la presencia de pólipos hiperplásicos (ahora denominados globalmente pólipos serrados), principalmente en colon derecho, y un aumento del riesgo de cáncer colorrectal. De acuerdo a los criterios de la OMS se define como: 1) 5 o más pólipos serrados proximales al colon sigmoides, dos de ellos mayores a 10 mm de diámetro; 2) cualquier número de pólipos serrados proximales al sigma en individuo con antecedentes familiares de primer grado de poliposis serrada, o 3) más de 30 pólipos serrados de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo del colon.

Tan sólo el 50% de los pacientes con esta poliposis tienen historia familiar de cáncer de colon y no se ha confirmado hasta el momento una base hereditaria, aunque existe una evidencia sustancial de un componente de etiología genética. Se ha observado una alta frecuencia de mutación de BRAF y fenotipo metilador en las lesiones serradas y metilación aberrante inclusive en la mucosa normal, sugiriendo un defecto de regulación epigenético. No se sabe con exactitud el riesgo real de cáncer colorrectal en este síndrome, sin embargo, con la información actual, se estima una incidencia entre 40-50%<sup>18</sup>.

Se requieren más estudios, pero dada su estrecha asociación con cáncer colorrectal, se recomienda la realización de una colonoscopia cada 1-3 años, y colectomía en aquellos pacientes con pólipos de difícil manejo endoscópico. En cuanto a los familiares de primer grado, es aconsejable una colonoscopia de cribado a partir de los 35-40 años o 10 años antes de la edad del familiar diagnosticado más joven.

### Bibliografía

1. Castells A, Bessa X. Pólipos y poliposis intestinal. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona, Doyma, 2000:247-56.
2. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138(6):2088-100.
3. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenoma of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:25-46,v.
4. Hioraka S, Kato J, Fujiki S, Kaji E, Morikawa T, Murakami T *et al*. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;139:1503-10.
5. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are

associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010;139:1497-502.

6. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona, Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano, 2009.
7. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658-62.
8. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J *et al*. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
9. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-702.
10. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P *et al*. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328:1313-6.
11. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB *et al*. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
12. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H *et al*. Germ-line mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;71:427-33.
13. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM *et al*. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
14. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV *et al*. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
15. Beggs A, Latchford A, Vasen H, Moslein G, Alonso A, Aretz S *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
16. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51:V21-7.
17. Blumenthal GM, Dennos PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Gen* 2008;16:1289-300.
18. Huang C, Farraye F, Yang S, O'Brien M. The Clinical Significance of Serrated Polyps. *Am J Gastroenterol* 2011;106:229-40.